FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

# THÈSE

680

ANNEE 1966

POUR LE

n°

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Martine PAPIERNIK-BERKHAUER, née CZERNICHOW

le 13 septembre 1937 à Rouen (S. Mme)

Externe des Hôpitaux de Paris

—

Présentée et soutenue publiquement le : 1966

—

## ETUDE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ET DE LA RESTAURATION APRES IRRADIATION A DOSE LETALE CHEZ L'HOMME

—

Président : Mr. Jean BERNARD, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

# THÈSE

ANNEE 1966

POUR LE n°

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Martine PAPIERNIK-BERKHAUER, née CZERNICHOW

le 13 septembre 1937 à Rouen (S. Mme)

Externe des Hôpitaux de Paris

—

Présentée et soutenue publiquement le :

—

## ETUDE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ET DE LA RESTAURATION APRES IRRADIATION A DOSE LETALE CHEZ L'HOMME

—

Président : Mr. Jean BERNARD, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

## I. — PROFESSEURS

### 1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DELMAS (A.) |
| Anatomie et cytologie pathologiques | DELARUE (J.) |
| Anesthésiologie | BAUMANN (J.) |
| Bactériologie et virologie | TOURNIER (P.) |
| Biochimie médicale | JAYLE (M.-F.) |
| — | POLONOVSKI (J.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | MALMEJAC (J.) |
| Biologie médicale | FAUVERT (R.) |
| Biophysique médicale | BUGNARD (L.) |
| — | DOGNON (A.) |
| — | DJOURNO (A.) |
| Cancérologie médicale et sociale | DENOIX (P.) |
| Chimie pathologique | SCHAPIRA (G.) |
| Embryologie | TUCHMANN (H.) |
| Génétique fondamentale | LEJEUNE (J.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | COURY (Ch.) |
| Histologie | GIROUD (A.) |
| Hygiène et médecine préventive | BOYER (J.) |
| Médecine du Travail | DESOILLE (H.) |
| Médecine légale | DEROBERT (L.) |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) | FASQUELLE (R.) |
| Parasitologie | BRUMPT (L.-C.) |
| Pathologie chirurgicale | LAURENCE (G.) |
| — | KUSS (R.) |
| — | VERNE (J.-M.) |
| Pathologie exotique | N... |
| Pathologie expérimentale et comparée | MERKLEN (F.-P.) |
| Pathologie médicale | LAROCHE (Cl.) |
| — | BRICAIRE (H.) |
| — | PÉQUIGNOT (H.) |
| Pathologie respiratoire | TURIAF (J.) |
| Pathologie et thérapeutique générales | N... |
| Pharmacologie | CHEYMOL (J.) |
| — | LEVY (Mlle J.) |
| Physiologie | BARGETON (D.) |
| — | PARROT (J.) |
| Physiologie et pathologie obstétricales | LEPAGE (F.) |
| Radiologie médicale | DESGREZ (H.) |

| | MM. |
|---|---|
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale | CAUCHOIX (J.) |
| Thérapeutique | CONTE (M.) |
| Thérapeutique appliquée | LAMOTTE (M.) |

b) Professeurs à titre personnel :

| | |
|---|---|
| Anatomie anthropologique | OLIVIER (G.) |
| Anatomie pathologique | NEZELOF (Ch.) |
| Bactériologie | BARBIER (P.) |
| Biochimie médicale | DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.) |
| Biologie médicale | BOURLIÈRE (F.) |
| Histologie | COUJARD (R.) |
| Parasitologie | LARIVIÈRE (M.) |
| Pathologie expérimentale | LOEPER (J.) / RICHET (G.) |
| Physiologie | DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.) |
| Physique médicale | KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.) |
| Radiologie médicale | FISCHGOLD (H.) |

## 2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

| | | MM. |
|---|---|---|
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) | | REDON (H.) |
| Clinique cardiologique (Broussais) | | SOULIÉ (P.) |
| — — (Boucicaut) | | LENÈGRE (J.) |
| Cliniques chirurgicales | Beaujon | LORTAT-JACOB (J.-L.) |
| | — | N... |
| | Cochin | LEGER (L.) |
| | Hôtel-Dieu | PATEL (J.) |
| | Saint-Antoine | GOSSET (J.) |
| | Salpêtrière | SICARD (A.) |
| | Tenon | OLIVIER (Cl.) |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) | | MERLE d'AUBIGNÉ (R.) |
| — — — (Foch) | | PADOVANI (P.) |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) | | FÈVRE (M.) |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) | | DUBOST (Ch.) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) | | MATHEY (J.) |
| Clinique dermatologique (Saint-Louis) | | DUPERRAT (F.) |
| Clinique endocrinologique (Pitié) | | DECOURT (J.) |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) | | LAMY (M.) |
| Clinique gynécologique (Broca) | | HUGUIER (J.) |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) | | DEGOS (R.) |
| Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) | | TURPIN (R.) |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) | | MOLLARET (P.) |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) | | DELAY (J.) |
| Clinique des maladies métaboliques (Necker) | | HAMBURGER (J.) |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) | | BERNARD (J.) |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) | | CASTAIGNE (P.) |
| Cliniques medicales | Bicêtre | DEPARIS (M.) |
| | Broussais | MILLIEZ (P.) |
| | Cochin | BROUET (G.) |
| | Hôtel-Dieu | BARIÉTY (M.) |
| | Lariboisière | SÈZE (S. de) |
| | Pitié | DREYFUS (G.) |
| | Saint-Antoine | KOURILSKY (R.) |
| | Saint-Antoine | BOUDIN (G.) |

| | MM. |
|---|---|
| Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) | DEBRAY (Ch.) |
| Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) | MARIE (J.) |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) | JUSTIN-BESANÇON (L.) |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) | DEROT (M.) |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) | DAVID (M.) |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) | GARCIN (R.) |
| Cliniques obstétricales — Baudelocque | LACOMME (M.) |
| Cliniques obstétricales — Saint-Antoine | MERGER (R.) |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) | VARANGOT (J.) |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) | OFFRET (G.) |
| — — (Cochin) | BREGEAT (P.) |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) | AUBRY (M.) |
| Clinique de pédiatrie | MOZZICONACCI (P.) |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) | THIEFFRY (S.) |
| Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) | BERNARD (E.) |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) | MICHAUX (L.) |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) | COSTE (F.) |
| Clinique stomatologique (Salpêtrière) | DECHAUME (M.) |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) | ROUX (M.) |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) | LEMAIRE (A.) |
| Clinique toxicologique | GAULTIER (M.) |
| Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) | JUDET (R.) |
| Clinique urologique (Cochin) | ABOULKER (P.) |
| — — (Necker) | COUVELAIRE (R.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) | LAPLANE (R.) |
| Séméiologie médicale (A. Chantin) | DOMART (A.) |
| — — (Lariboisière) | BOUVRAIN (Y.) |
| — — (Pitié) | RAMBERT (P.) |
| — — (Rothschild) | WOLFROMM (R.) |
| Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) | POILLEUX (F.) |

## b) Professeurs à titre personnel :

| | |
|---|---|
| Hématologie | ANDRÉ (R.) |
| | BOUSSER (J.) |
| Hydrologie et climatologie | GIBERTON (A.) |
| Maladies infectieuses | BASTIN (R.) |
| Médecine | AZERAD (E.) |
| | BOUR (H.) |
| | CABROL (Ch.) |
| | GROSSIORD (A.) |
| | LAMBLING (A.) |
| | LAUNAY (Cl.) |
| | PAYET (M.) |
| | PERRAULT (M.) |
| | SIGUIER (F |
| | WORMS (R.) |
| Neuro-chirurgie | LE BEAU (J.) |
| Neurologie | LHERMITTE F. |
| Neuro-psychiatrie | PICHOT (P.) |
| Oto-Rhino-Laryngologie | MADURO (R.) |
| Pédiatrie | POLONOVSKI (Cl.) |
| | ROYER (P.) |
| Pneumo-Phtisiologie | KREIS (B.) |
| | MEYER (A.) |
| Rhumatologie | DELCARRE (F.) |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie pathologique | GOUYGOU (Ch.) |
| Anesthésiologie | VOURC'H (G.) |
| Bactériologie | CHRISTOL (D.) |
| Biochimie médicale | CARTIER (P.) GONNARD (P.) |
| Biologie médicale | HARTMANN (L.) |
| Hématologie | BILSKI-PASQUIER (B.) |
| Maladies infectieuses | DUPONT (V.) |
| Physique médicale | COURSAGET (J.) GREMY (F.) |
| Physiologie | GIRARD (Fr.) |
| Stomatologie | CHAPUT (Mme A.) |
| Thérapeutique | CHASSAGNE (P.) |

## III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

| | |
|---|---|
| Bactériologie | HAUDUROY (P.) Pr. s. ch |
| Pathologie chirurgicale | RUDLER (J.) Pr. s. ch. |

## IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

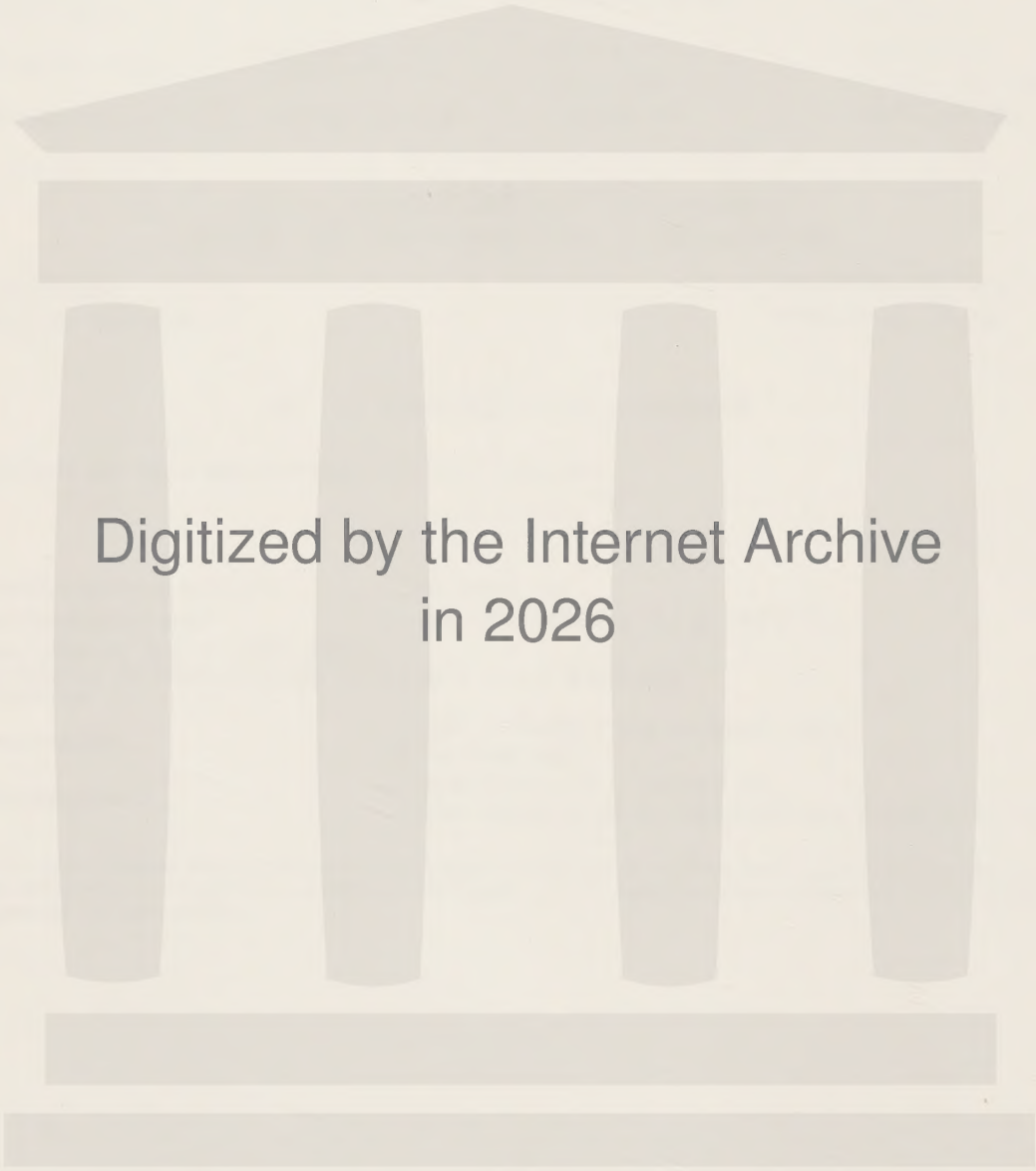
| | |
|---|---|
| Statistique médicale et épidémiologique | SCHWARTZ (D.) |

---

| | |
|---|---|
| Secrétaire général de la Faculté | M. LENA (J.) |
| Conseillers administratifs | Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.) |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque<br>Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine | M. le Docteur HAHN (A.) |
| Conservateurs | Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.), |
| Bibliothécaires | Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.) |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A ma famille .


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546023_0043

A Monsieur Le Professeur Jean BERNARD

qui m'a fait l'honneur de bien vouloir

présider cette thèse,

avec ma respectueuse gratitude

A Monsieur Le Professeur Agrégé MATHE

qui m'a initiée aux problèmes de la recherche en m'accueillant dans son équipe, qui m'a inspiré le sujet de cette thèse , et en a dirigé l'éxécution,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

A mes maîtres dans les hôpitaux de Rouen

Monsieur Le Professeur Agrégé R. LAUMONIER

Dont l'enseignement m'a incitée à choisir la voie de la recherche

Qu'il daigne trouver ici mon respectueux hommage

Monsieur Le Docteur J.F. JOUANNOT

Qui m'a appris ce qu'est un malade

Qu'il soit assuré de mon respectueux attachement.

A mes maîtres dans les hôpitaux de Paris

Monsieur Le Professeur J.J. DEBAIN

Monsieur Le Professeur R. JOSEPH

Monsieur Le Professeur P. DENOIX

A monsieur J. de GROUCHY

Qui a bien voulu m'accepter dans son laboratoire

et m'initier aux techniques de la cytogénétique.

A mes maîtres à la Faculté des Sciences

Monsieur SLONIMSKI

Madame GANS

Monsieur GALIEN

Monsieur PRENANT

L'effet nocif des radiations ionisantes sur le materiel chromosomique est un phénomène connu depuis longtemps.

Pour des raisons techniques , les premiers travaux ont été faits sur les tissus végétaux. En I940 , SAX étudie d'une façon précise les aberrations chromosomiques produites par les rayons X sur trades cantia . Ces travaux sont suivis par de nombreux autres. READ (I959) fait des études similaires sur vicia faba. Un certain nombre d'études ont été faites sur des cellules humaines en culture de tissus (BENDER I957, PUCK I958, CHU I959).

Le problème est abordé plus facilament sur des cellules somatiques humaines, après que MOORHEAD et Coll. (I960) et HUNGERFORD et Coll.(I959) aient mis au point une technique d'étude cytogénétique facilement utilisable .

Un certain nombre d'études ont été faites après irradiation in vitro de culture de cellules humaines ( OHNUKI et Coll. I96I, BELL et Coll. I96I, BENDER et Coll. I962 , BOOK et Coll. I962 BENDER et Coll. I963 , GROUCHY et Coll. I963). Certains de ces travaux s'offrent de comparer les résultats obtenus in vitro et in vivo (NORMAN et Coll. I962-I964). Les travaux après irradiation in vivo nous interessent plus directement ici.

Les premières études d'anomalies chromosomiques après irradiation thérapeutique chez l'homme ont été faites par TOUGH et Coll. I960 , chez des sujets atteints de spondylarthrite ankylosante. Ils décrivent de multiples anomalies numériques et morphologiques.

De nombreux auteurs ont depuis étudié l'effet des

rayons X (BUCKTON et Coll. I962 , DOIDA et Coll. I965, GOODLINI I962, LINDGREN I962, TOUGH I962 , CHU et Coll. I96I , EVANS et Coll. I962 VISFELD I964 , MOORE et Coll. I964, SASAKI et Coll. I963 , BENDER et Coll. I964 , CHU I96I , KONG-OO-GOH I966.

On s'est rendu compte que même des doses faibles de rayons X provoquaient des aberrations chromosomiques , et on s'est penché sur l'étude des anomalies après radio-diagnostic (STEWART et Coll. I96I , CONEN et Coll. I963 , BLOOM et Coll. I964 , SMICKEL et Coll. I964).

L'irradiation accidentelle et professionnelle par les rayons X a également fait l'objet d'un certain nombre d'études : MOURIQUAND et Coll. I965 , RUFFIE et Coll. I964 .

Les rayons X ne sont pas les seules radiations ionisantes capables de provoquer des aberrations chromosomiques . L' iode radio-actif provoque les mêmes anomalies ainsi que les rayons gamma et les neutrons (BOYD et Coll. I96I , MAC INTYRE et Coll. I962 , KUMATORI et Coll. I962 , DOIDA et Coll. I965).

Outre la description des anomalies multiples provoquées par des radiations ionisantes , les divers auteurs se sont penchés sur divers problèmes importants , par exemple :

- le mécanisme de ces anomalies
- la persistance d'anomalies instables pendant de très longues périodes
- l'évolution du nombre des aberrations après l'irradiation et son utilisation éventuelle dans la dosimétrie des irradiations accidentelles.

Le travail présent apporte des éléments nouveaux

en raison des modalités particulières de l'irradiation:

Une irradiation à dose létale (donnée en deux fois par le cobalt 60 suivie d'une aplasie médullaire et de transfusion de cellules hématopoïétiques.

Ceci nous a permis d'étudier , outre la morphologie des anomalies chromosomiques, les modalités d'une autorestauration et de discuter les problèmes de l'origine des cellules anormales.

# T E C H N I Q U E

Depuis quelques années seulement des techniques satisfaisantes ont été mises au point pour l'étude des chromosomes humains des cellules somatiques.

## A- Etude des chromosomes des leucocytes sanguins

La technique que nous avons utilisée est celle mise au point par HUNGERFORD et Coll.(1959) , MOORHEAD et Coll. (1960) et modifiée par DE GROUCHY .

I.) Obtention des leucocytes sanguins

Environ 20 cc de sang sont prélevés par ponction veineuse dans une seringue héparinée. L'auguille est obstruée par un bouchon de caoutchouc piqué à son extrémité. La seringue ainsi bouchée est installée verticalement sur un portoir , aiguille tournée vers le haut. On laisse ainsi sédimenter spontanément les hématies , les leucocytes restant dans le surnageant. La vitesse de sédimentation est variable dans ces conditions ( de 30 à 60 ' ). Lorsque la sédimentation est terminée , on remplace l'aiguille bouchée par une aiguille courbe et en agissant sur le piston , on décante directement le plasma contenant les leucocytes dans un flacon ( la partie inférieure du surnageant contenant beaucoup de polynucléaires ne sera pas utilisée).

2) Mise en culture.

On pratique une numération de la suspension cellulaire obtenue. La concentration cellulaire finale devra être environ de 1000 cellules par ml. Cette concentration sera obtenue

en diluant la suspension cellulaire dans un milieu de culture I99 ( Institut Pasteur). Le rapport plasma-milieu sera de I/3 environ. Si cette condition n'est pas réalisée , on rajoutera au milieu une quantité adéquate soit de sérum AB , soit du propre serum du malade, préalablement recueilli sur tube non hépariné . Dans le cas présent , nous n'avons pas eu à utiliser cet artifice. Mais nous avons plutôt été obligés de concentrer le plasma en cellules par centrifugation. 20 cc de cette solution seront répartis dans des pots de 45 cc. 2 go ttes de phytohemagglutinine seront ajoutées dans chacun des tubes selon la technique de NOWELL (I960).

Avant de mettre les tubes dans l'étuve à culture à 37° , on fera barbotter dans le milieu à l'aide d'une pipette un mélange $O^2$ , $CO^2$ , ce qui fait virer le milieu vers une acidité plus marquée , plus favorable à la culture. Puis les pots sont hermétiquement bouchés.

Le temps de culture sera de 48h , temps pendant lequel les cellules sont dans leur première division. BUCKTON et PIKE ont montré que la proportion d'anomalies dites instables apparaissait nettement inférieure lorsque les cellules étaient examinées au cours de leur deuxième ou troisième division en culture.

3) L'obtention des mitoses.

I) Lorsque les cultures sont terminées , on ajoute à celles-ci 2 cc d'une solution de colchicine à 0,04% , préalablement portée à 37°. La colchicine est laissée en contact avec les cellules 2heures à l'étuve à 37°. On centrifuge IO' à IOOO t/m. On jette le surnageant. Les cellules en mitose sont ainsi bloquées en métaphase.

2) Choc osmotique. Le culot de centrifugation est resuspendu dans 2 cc d'une solution de citrate de sodium à 0,95% à laquelle est ajoutée une goutte cc de hyaluronidase ( à 37° C). La suspension cellulaire est laissée 5' à l'étuve. On centrifuge à 1000 t/m. pendant 10'.

3) Fixation des cellules . On ajoute au culot de centrifugation 2 cc de fixateur composé de 3 parties d'alcool pour une partie d'acide acétique. Les cellules sont sesuspendues dans ce fixateur et laissées une demi-heure à 4°. Puis elles sont de nouveau centrifugées à 1000 t/m. On jette le surnageant en ne laissant que 2 à 3 gouttes pour resuspendre les cellules. A l'aide d'une pipette on laisse tomber cette suspension cellulaire sur des lames préalablement refroidies sur un bloc de neige carbonique. La goutte contenant les cellules s'étale spontanément. Les cellules , gonflées par le choc osmotique qu'on leur a fait subir éclatent alors au contact de la lame froide, et les chromosomes s'étalent correctement , disposés en métaphase. Les lames sont préparées l'une après l'autre et séchées rapidement au-dessus d'une flamme, sans chauffage excessif.

4) Coloration

Les préparations sont hydrolysées pendant 8' dans un bain d'acide chlorhydrique à 60°. L'hydrolyse est arrêtée par une immersion rapide dans un bain glacé d'eau neutre. Après rinçage soigneux , les lames sont colorées 10' dans un bleu de UNNA dilué au 1/5 puis rincées et séchées à l'air.

5) Le type cellulaire examiné.

Les polynucléaires disparaissent rapidement. De plus , le présence de phytohemagglutinine dans le milieu de culture , modifie considérablement la constitution cytologique initiale du prélèvement. On a en effet constaté , que la PHA dont on savait qu'elle était"initiatrice" de la mitose , induisait en fait la transformation des lymphocytes. La majorité des cellules en mitose sont de tels lymphocytes (Mac KINNEY et Coll. I962 , C'STAIRS I96I , PORTER I962). Les examens cytogénétiques reflettent donc l'aspect du système lymphoïde. Afin de contrôler les caryotypes en l'absence de PHA , nous avons fait également des études sur la moelle osseuse après incubation courte avec de la colchicine qui bloque en métaphase les mitoses existant au moment du prélèvement.

B- Etude des chromosomes des cellules médullaires

I,5 à 2 cc de moelle sont prélevés par ponction sternale et introduits dans le milieu suivant préalablement porté à 37° C. :

Milieu I99 =I5cc

Serum AB (ou serum autologue)=5cc

Colchicine à 0,04% =2cc

Héparine = 0,5 cc

Ce milieu est porté à l'étuve pendant 3 heures. Les manipulations suivantes sont les mêmes utilisées pour les cellules sanguines. Une seule modification : le choc osmotique sera provoqué par une solution de citrate de sodium à 0,75% au lieu de 0,95% .

# C L I N I Q U E

L'observation rapportée concerne une malade atteinte de leucémie aigüe lymphoblastique pour laquelle a été tentée une greffe de moelle homologue , puis isologue , après conditionnement par irradiation à dose létale.

Des examens chromosomiques ont été pratiqués au cours de l'évolution de la maladie. Les résultats de ces examens ont permis d'obtenir plusieurs sortes de renseignements:

-I°) le mode de la restauration. La présence des anomalies chromosomiques caractéristiques d'une irradiation a permis d'affirmer l'autorestauration dès le premier examen.

2°) l'aspect des anomalies chromosomiques après une irradiation à doèe létale.

3°) le pourcentage de ces anomalies au cours de l'évolution , le premier examen ayant été pratiqué le 20/II/ I962 , 35 jours après l'irradiation et le dernier le 20/5/I963 , après 224 jours d'évolution , un mois et demi avant la mort.

Résumé de l'observation.

L'enfant Nicole P..., 5 ans et demi est adressée dans le service d'Hématologie de l'Institut Gustave-Roussy pour une leucémie aigüe lymphoblastique (en phase évolutive , 9I% de blastes dans la moelle). Celle-ci s'est révélée en décembre I96I. Jusqu'à la première concultation à l'Institut en Avril , la thérapeutique avait été : Cortancyl , Kanamycine et transfusions de sang (5xI25 cc).

Aucun antécédent pathologique n'est à signaler. Rien non plus dans les antécédents familiaux. La famille se compose de 6 autres filles dont une soeur jumelle. Devant l'aspect de l'enfant on pense qu'il s'agit d'une jumelle vraie. L'étude des phénotypes érythrocytaires et salivaires , des antigènes leucocytaires , des groupes sériques $G_m$ et $I_{nv}$ confirme l'Homozygotie.

Lors de la première hospitalisation , les examens hématologiques montrent une moelle pauvre avec I5 % de lymphoblastes. La malade présente d'autre part , un ostéophlegmon du maxillaire inférieur qui rétrocède après draînage et antibiothérapie. Elle sort du service fin Avril avec un médullogramme redevenu normal sans corticothérapie.

En octobre I962 , s'amorce une nouvelle phase évolutive. L'hémogramme est normal mais la moelle osseuse contient I4 % de lymphoblastes. On décide de tenter une greffe de moelle homologue pour essayer d'éradiquer la leucémie et de bénéficier de l'effet immunologique des cellules homologues contre les cellules leucémiques de l'hôte. Un tel effet anti-leucémique a été démontré sur certaines leucémies (Leucémie I2I0 , leucémie AkR) de la Souris (Mathé et Coll. I959-I962). La transfusion de cellules homologues sera pratiquée apres arrêt progressif du Cortancyl et conditionnement par irradiation à dose létale. La transfusion de cellules isologues ( de la femelle homozygote) sera réservée en cas d'échec de la greffe homologue. On a en effet montré que la greffe de cellules hématopoïétiques isogéniques permettait une restauration rapide de la moelle rendue aplasique par irradiation (LORENTZ et Coll. I95I , MATHE I962).

Modalité de l'irradiation

La malade a été soumise à une irradiation de 800 rads en 2 séances de 400 rads chacune (le 16/10/62 et le 17/10/62) l'étalement étant de 25 heures , le temps total d'exposition de 138 '. Cette irradiation a été administrée par deux sources de Co-60 opposées fonctionnant simultanément. La dose est homogène dans toutes les directions à l'intérieur d'un volume de 200 x 100 x 200 . Les écarts de dose restent au-dessous de 5%. Les membres seuls reçoivent des doses plus élevées d'environ 10%. La dose tissulaire instantanée est de 5,8 rad/ min. Après l'irradiation , la malade est introduite dans le département stérile du service. Le 23 octobre , 6 jours après l'irradiation, alors que la numération globulaire montre 1 480 G.B./ $mm^3$ de sang, on pratique une transfusion de 20 x $10^9$ cellules médullaires conservées deux heures à 37° C. Celles-ci proviennent d'un pool de 5 donneurs dont le père de la fillette et 4 donneurs étrangers. Cette première transfusion se solde par un échec: l'aplasie s'installe. Le 5 novembre , 13 jours après l'injection de cellules , il y a 90 leucocytes dans le sang , 70 le 7 novembre. Et pas de réticulocytes.

Devant l'échec de la greffe et l'état clinique de la malade , on envisage la transfusion de cellules médullaires isologues provenant de la soeur jumelle. Celle-ci est pratoquée le 7 novembre , 15 jours après la première , trois semaines après l'irradiation . Le 12 novembre , 5 jours après l'injection de moelle isogénique , le myelogramme montre quelques cellules souches (promyelocytes et erythrocytes) traduisant le début de la

restauration myeloïde. Le 20 novembre , commence une crise réti culocytaire.

La N.F. montre:

- G.R. = 2 780 000
- G.B. = 2 580 P N 32%
  P E I%
  lympho46%
  mono I8%

Le nombre de cellules mononuclées étant alors suffisant , l'étude des chromosomes pourra être entreprise après culture de ces cellules. Le 30 novembre , myelogramme et hémogramme sont normaux. L'enfant sort du département stérile le 3/I2. Elle est renvoyée chez elle en rémission complète hématologique le 8 janvier. Le 30 Avril , le myelogramme révèle la présence de 26% de lymphoblastes. Malgré une cure d'hydrazine relayée par la vincaleucoblastine , l'enfant meurt le 9/7/I963.

# R E S U L T A T S

## I-COMPARAISON DES RESULTATS FOURNIS PAR LES EXAMENS DES CELLULES SANGUINES ET MEDULLAIRES.

Le tableau II donne le pourcentage des cellules normales des cellules anormales et des cellules hypoploïdes sans anomalies au cours des divers examens.

(Nous avons mis à part ce troisième groupe , car nous ne pouvions juger du pourcentage respectif des cellules anormales ayant perdu leurs anomalies au cours de la ou des mitoses, des cellules ayant perdu des chromosomes éventuellement normaux in vivo et de cellules ayant perdu des chromosomes au cours des manipulations.)

Ce tableau nous montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les examens sanguins et l'examen medullaire.

Les cultures de sang ayant sélectionné , comme nous l'avons vu , les lymphocytes après transformation par la phytohemagglutinine nous nous attendions à une différence importante. On trouvera sur le tableau III bis le myelogramme du 30/II/62 , jour où les caryotypes medullaires ont été éxaminés.

Il semble donc que le pourcentage d'anoamlies dans les cellules sanguines , même en culture , en présence de phytohemagglutinine peut être assimilé au pourcentage d'anomalies dans les diverses lignées cellulaires.

Il n'en reste pas moins qu'il faut être prudent sur ce fait. Des examens medullaires répétés permettraient

de le confirmer.

## II- LES ANOAMLIES

### A- Ont-elles un avantage sélectif?

A part de petites variations peu significatives , le pourcentage de cellules normales et pathologiques reste constant au cours des 7 mois et I2 jours après l'irradiation pendant lesquels nous avons suivi l'évolution (tableau II).

Ceci prouve l'absence d'avantage sélectif d'un des deux groupes cellulaires , normal ou pathologique.

Nous reviendrons ci-dessous sur la signification du groupe de cellules normales quant au problème de la restauration.

### B- Le type des anomalies

Les anomalies sont composées d'anomalies numériques et d'anomalies morphologiques. Ces deux types d'anomalies étant la plupart du temps associés.

#### a) les anomalies numériques

Une aneuploïdie très importante a été notée (tableauI) par rapport au témoin.

Nous n'avons pas noté d'augmentation notable des cellules hyperdiploïdes comme le signalent BUCKTON et Coll. (Lancet I962) après l'irradiation.

Mais nous avons trouvé une hypoploïdie très marquée (tableau VII) se répartissant surtout sur les cellules manifestement porteuses d'anomalies ( comparer avec le tableau II).

Ces résultats posent le problème suivant: les chro-

mosomes manquants ont-ils été perdus au cours des mitoses anormales , ou bien au cours de manipulations faites sur des cellules fragilisées. Aucun élément ne permet de trancher.

A noter que ce sont les cellules médullaires qui ont le pourcentage le plus faible de cellules diploïdes. Il pourrait s'agir d'une fragilité plus grande des chromosomes en mitose spontanée dans la moelle par rapport aux chromosomes des cellules transformées du sang.

b) les anomalies morphologiques

Quelles que soient les modalités de l'irradiation , le type des anomalies est le même:

- l'irradiation X (SMICKEL et Coll. 1964, STEWART et Coll. , TOUGH et Coll. 1960 ..)
- l'irradiation par l'iode radio-actif (BOYD et Coll. Mac INTYRE et Coll.)
- le rayonnement gamma et les neutrons (BENDER et GOOCH 1961 , 1962, 1963.)

Les modalités particulières de l'irradiation subie par notre patiente (800 rads en 2 doses de 400 rds chacune espacées de 24h) par le cobalt radio-actif , n'ont rien ajouté quant à la morphologie des anomalies.

Les anoamlies suivantes ont été rencontrées:

I° Les lacunes chromatidiennes ou isochromatidiennes

qui peuvent être décrites comme des zones non colorées , sur l'un des deux bras (lacune chromatidienne) ou les deux bras au niveau d'un chromosome ( lacune isochromatidienne). Les deux extrémités

distale et proximale restent dans l'alignement l'une de l'autre.

2° les cassures chromatidiennes ou isochromatidiennes

Dans ce cas, les deux extrémités de la chromatide ou des chromatides ne sont pas dans l'alignement l'une de l'autre. Ce qui conduit à la délétion chromatidienne ou isochromatidienne.

3° les fragments acentriques

Alors que les fragments chromatidiens ne sont en général pas retrouvés dans les métaphases, les fragments isochromatidiens le sont. Ils se présentent sous l'aspect de deux fragments chromatidiens parallèles de taille très variable et dépourvus de centromère.

4° des chromosomes di et tricentriques Les recombinaisons chromosomiques ont conduit, dans ce cas, à la constitution de chromosomes portant 2 ou 3 centromères.

5° des anneaux chromosomiques

6° des remaniements chromosomiques, conduisent à des chromosomes monocentriques inclassables qui sont le résultat de réarrangements du matériel chromosomique, après cassures, délétions, inversions ou translocations.

7° les réarrangements caryotypiques correspondent à des analyses caryotypiques anormales, comme des trisomie ou tetrasomie dans certains groupes de chromosomes. En réalité, le mécanisme de constitution de cette anomalie est bien souvent le même que celui du groupe précédent. Mais les chromosomes anormaux sont ici non distincts des chromosomes normaux.

C- Analyse des anomalies structurales

Il faut tout d'abord signaler que pendant la pé-

riode où ont été pratiqués les quatre premiers examens , aucune cellule leucémique n'a été retrouvée , ni dans le sang , ni dans la moelle.

Le cinquième examen ( 28/5/63) a été fait en période de rechute de la leucémie.

Tous les types d'anomalies ci-dessus décrites sont représentés et groupés dans les cellules de façon multiple , donnant un très grand polymorphisme caryotypique.

Les tableaux IV,V,VI,VII,VIII montrent pour chacun des examens l'analyse des anomalies. On voit à quel point les caryotypes sont différents. Certaines cellules portent jusqu'à une dizaine de fragments acentriques , associés à un ou plusieurs chromosomes dicentriques ou à une autre anomalie instable. Certaines cellules portent en plus une ou plusieurs anomalies dites stables: chromosome aberrant mais monocentrique et qui n'a pas de raison d'être perdu au cours des mitoses.

Ce polymorphisme persiste au cours des 224 jours qui ont suivi l'irradiation et pendant lesquels nous avons examiné les chromosomes.

Nous avons surtout été frappés par le fait que la proportion des anomalies ( instables en particulier) ne varie pas d'une façon significative( tableau IX).

Nous reviendrons ci-dessous sur la signification possible de cet élément.

Nous avons essayé de mettre en évidence une clonisation ou une évolution clonale par l'étude des chromosomes de nombre chromosomique voisin.

Nous avons trouvé deux cellules (n°8 et n°9) de l'examen du 8/I/63)qui toutes deux portent 46 chromosomes , une trisomie (8) etI(I)manquant .

Mais cet argument est beaucoup trop mince pour que l'on puisse penser à une ébauche ou au reflet d'une clonisation.

Ce caryotype n'a pas été retrouvé dans d'autres cellules au cours d'autres examens .

Nous concluons à l'absence de clonisation ou d'évolution clonale.

Nous rejoignons en ceci la plupart des travaux. La présence de clones cellulaires après irradiation a très rarement été retrouvée chez l'homme (MOORE et Coll. décrivent dans la moelle un clone à 47 chromosomes avec un chromosome surnuméraire métacentrique de taille moyenne. Ceci , trois ans après administration d'$I^{131}$. ENGEL et Coll. décrivent 5 clones cellulaires trois ans après irradiation pour cancer pulmonaire , mais ceux-ci dans la zone cutanée de l'irradiation et non pas dans les cellules hematopoïétiques ou seul le $Ph_I$ est retrouvé.

Quels sont les résultats obtenus par l'analyse de chaque type d'anomalie structurale?

I°- fractures et lacunes

a) nous n'avons constaté de différence ni dans le nombre de ces anomalies ni dans leur répartition au cours des divers examens

b) sur un total de I60 cellules , nous avons retrouvé 44 fois ce type d'aberration.

c) les lacunes isochromatidiennes et les frac-

Viennent ensuite les lacunes chromatidiennes.

d) nous n'avons retrouvé de fractures isochromatidiennes que dans la moelle. Ceci n'a guère de signification. Les fragments isochromatidiens que rien ne rattache plus à la zone centromérique n'ont que peu de chances d'être retrouvés en place.

e) cette anomalie est plus fréquente dans certains groupes chromosomiques.

- la fréquence est la même pour les groupes (I-3) et (4-5)
- elle est nettement plus élevée dans ces deux groupes
- les groupes ( 6-I2-X) et (I3-I5) viennent ensuite.

Dans les groupes de taille inferieure , nous avons vu cette anomalie une seule fois sur un chromosome (I7).

Cette observation confirme donc que la frequence d'atteinte des chromosomes par le rayonnement , est proportionnelle à leur taille.

II°- fragments acentriques

Ces fragments isochromatidiens parallèles , isolés du centromère devraient disparaitre très rapidement des caryotypes; or nous les retrouvons , avec une fréquence très élevée et constante jusqu'au 224 ème jour après l'irradiation.

La taille de ces fragments est très variable , parfois réduite à deux éléments poctiformes , parfois supérieurs à la taille des bras des chromosomes les plus grands. Ils sont alors le resultat de recombinaisons et de fractures. Ils peuvent être très nombreux à l'intérieur d'une même mitose.

3° - chromosomes di et tricentriques

Ils se retrouvent avec une fréquence égale aux fragments acentriques

4° - les anneaux

Nous n'avons retrouvé cette anomalie ni dans les cellules médullaires , ni dans les cellules sanguines du dernier examen.

Ces anneaux se retrouvent très souvent par paire , aussi bien dans des cellules hyperploïdes ( mitose n° 72 du tableau V) que dans des cellules diploïdes (mitose n° 6I du tableau V)

5° les réarrangements chromosomiques (tableau IX)

Un certain nombre de chromosomes anormaux sont en fait indissociables de ceux des groupes normaux chromosomiques. C'est ainsi que nous avons appelé trisomie des groupes contenant probablement un chromosome aberrant non distinct des chromosomes de la paire normale.

Un certain nombre de réarrangements chromosomiques ont retenu notre attention , car ils ont été mis en évidence par d'autres auteurs , après irradiation.

a) un chromosome submétacentrique plus petit que ceux du groupe 5 a été retrouvé dans trois cellules : cellule n°I5 et 2I tableai VI , cellule n° 49 tableau V.

Un chromosome sembleble a été décrit par ENGEL et Coll. dans des cellules cutanées irradiées (chromosome M C ) et constituant un clone cellulaire.

b) un grand métacentrique de taille supérieure au (I) a été retrouvé dans la cellule n° I7 tableau IV et décrit par les auteurs ci-dessus cités ( chromosome MBI).

c) deux réarrangements particuliers ont été retrouvés avec une grande fréquence au cours des divers examens ( chromosome $K_I$ et $K_2$ , tableau IX). $K_I$ se présente sous la forme d'un grand chromosome subtélocentrique dont la taille est presque double de celle d'un chromosome du groupe ( I3-I5). $K_2$ est un chromosome subtélocentrique dont la taille est supérieure à $K_I$. Ces deux anomalies sont quelquefois associées.

Ces anomalies ont été décrites par de nombreux auteurs au cours d'irradiations thérapeutiques ( BUCKTON et Coll. ) chez des sujets irradiés pour spondylarthrite ankylosante. WAHRMANN et Coll. dans une LMC ayant subi de multiples irradiations. ENGEL et Coll. . Ces anomalies ont également été décrites dans des cellules sanguines irradiées in vitro. (DE GROUCHY et Coll.). Elles ont également été décrites dans certains tissus tumoraux ( DE GROUCHY et Coll. I963)

d) on retrouvera d'autres anomalies sur les tableaux analysant les métaphases. Ce sont essentiellement des chromosomes de taille moyenne ( groupe 6-I2-X) que la position de leur centromère rend inclassables; et à deux reprises ( cellules n° 44 et 45 tableau V) des chromosomes télocentriques de taille inferieure aux chromosomes du groupe (I3-I5). A cause du remaniement très important des caryotypes , il nous a été impossible de préciser l'origine de ces chromosomes anormaux.

On trouvera une différence apparente entre le nombre de réarrangements des avant-dernier et dernier examen (tableau IX) Etant donné le nombre de cellules examinées , nous considérons ces deux résultats comme similaires.

On peut donc dire qu'au cours de l'irradiation aigüe à dose létale , le nombre d'anomalies stables est maximum d'emblée.

Nous rejoignons ainsi les travaux de COURT BROWN et Coll. (1965) étudiant des sujets irradiés pour spondylarthrite ankylosante.

## III- RENSEIGNEMENTS APPORTES PAR L'ETUDE CHROMOSOMIQUE SUR LE MODE DE LA RESTAURATION

La greffe de cellules homologues prélevées sur cinq donneurs mâles a été , comme nous l'avons vu , un échec. Et la persistance de l'aplasie a obligé à la transfusion de cellules isologues de la soeur jumelle.

La restauration a commencé très rapidement après cette transfusion isologue.

Les examens de chromosomes que nous avons commencé à pratiquer I3 jours après celle-ci ont donné un certain nombre de renseignements quant au mode de la restauration:

I°- les cellules homologues transfusées n'ont pas participé à la restauration , comme on pouvait s'y attendre dans le cas present . En effet un chimérisme mâle-femelle n'a pu être mis en évidence dans le pool de cellules examinées : aucune cellule portant un chromosome Y n'a été rencontrée; ceci a été confirmé par le rejet , dans les delais normaux , des greffes de peau des donneurs.

2°- un groupe de cellules variant entre 73,I % et 9I,7 % est anormal.

Nous avons vu qu'à ce groupe on doit ajouter une partie au moins des cellules dites hypoploïde sans anomalies que

nous avons portées sur le tableau II.

Ces cellules sont marquées par l'irradiation et correspondent à une autorestauration.

3°- un pourcentage de cellules variant entre 8% et 9,4 % sont des cellules dont le caryotype est normal.

L 'origine de ce groupe de cellules pose un problème insoluble : appartient-il à l'hôte ou au donneur isologue?

I- Il peut s'agir de cellules de l'hôte n'ayant pas été atteintes par l'irradiation ou, en tous cas, ne portant pas d'anomalies chromosomiques décelables par la technique utilisée . Selon cette hypothèse , on pourrait dire qu'il s'agit d'une restauration autologue complète.

2°- Il peut s'agir de cellules de la jumelle homozygote dont le caryotype est normal et que rien ne peut distinguer de cellules non atteintes de sa soeur. Il s'agirait dans ce cas d'un chimerisme stable ( puisque ce groupe cellulaire reste constant) entre les deux soeurs jumelles.

Une greffe de peau de la jumelle saine sur sa soeur irradiée ne peut aider à résoudre le problème, puisque cette greffe isologue a tenu suivant les règles habituelles et ne prouve rien quant au chimérisme.

Il y a donc eu très rapidement après la transfusion de cellules isogéniques une restauration cellulaire qui s'est avérée être , dès le premier examen , 35 jours après l'irradiation , I3 jours après la transfusion , une restauration autologue pour au moins 84,9 % des cellules.

On sait que la transfusion de cellules isogéniques permet d'obtenir une restauration rapide. Le travail present ne permet pas d'affirmer que les cellules isogéniques se soient , même transitoirement greffées.

# EN CONCLUSION

Cette étude cytogénétique chez un sujet irradié à dose létale par le cobalt 60 , nous a donné un certain nombre de renseignements interessants sur les anomalies chromosomiques de l'irradiation et sur les modalités de l'autorestauration.

## I- Les anomalies chromosomiques

Elles sont multiples et associées. Nous n'avons pas pu mettre en évidence une clonisation cellulaire.

L'étude des groupes cellulaires à caryotype normal et anormal a montré qu'il n'y avait pas d'avantage sélectif de l'un par rapport à l'autre.

L'étude du nombre des anomalies caryotypiques au cours des 6 mois pendant lesquels nous avons suivi l'évolution montre que celui-ci reste constants.

La persistance de ces anomalies , et en particulier de celles dites anomalies instables comme les fragments acentriques , les chromosomes dicentriques , les anneaux , pose un problème difficile à résoudre .

Il semble difficile d'admettre que les lymphocytes dont nous examinons les chromosomes , 224 jours après l'irradiation soient ceux-là mêmes qui ont été irradiés.

Il faudrait supposer que ces lymphocytes ont une durée de vie très longue. De toutes façons , cet argument ne tient pas si l'on considère l'augmentation considérable de cellules le

longue période d'aplasie post-irradiation et le moment de l'examen.

On doit cependant penser que peu de mitoses séparent la cellule initialement atteinte par l'irradiation et celle que nous examinons . Un nombre important de mitoses conduirait à une baisse sensible du nombre des anomalies instables.

Comme la proportion d'anomalies reste la même au cours de l'évolution et de la normalisation du nombre de cellules, nous avons conclu que les cellules anormales examinées provenaient d'un pool de cellules souches atteintes au moment de l'irradiation.

Dans ce cas , il nous a semblé curieux qu'il n'y ait pas de clonisation .

On doit chercher probablement l'explication de ce phénomène dans l'atteinte non décelable des chaînes de DNA , qui conduit à des remaniements chromosomiques différents d'une cellule à l'autre au cours des mitoses successives.

On peut dire d'autre part que le pool de cellules souches atteint a conduit à la reconstitution de plusieurs lignées cellulaires puisque les lymphocytes sanguins examinés sont porteurs des mêmes anomalies que les cellules medullaires spontanément en mitose.

II- L'autorestauration

Cette observation confirme chez l'homme cequi a déjà été montré chez l'animal. A savoir que la transfusion de cellulaires isogéniques après irradiation à dose létale est suivie d'une restauration autologue rapide .

Probablement parce qu'elle n'est pas , comme dans le cas de greffe allogénique , inhibée par la réaction du greffon contre l'hôte.

TABLEAU I.

PLOÏDIE .

| Date | nb. cellules | Hypodiploïde | diploïde | hyperdiploïde |
|---|---|---|---|---|
| 20.11.62 sang | 37 | 78,4 % | 16,2 % | 5,4 % |
| 27.11.62 sang | 74 | 77 % | 17,5 % | 5,5 % |
| 30.11.62 moelle | 25 | 88 % | 8 % | 4 % |
| 8.01.63 sang | 12 | 50 % | 33,2 % | 16,8 % |
| 2 .05.63 sang | 12 | 75 % | 16,6 % | 8,4 % |
| temoin | 40 | 16 % | 80 % | 4 % |

TABLEAU II.

| Date | nb. total cellules | normales | hypo sans anomalie | anormales |
|---|---|---|---|---|
| 20.11.62 sang | 37 | 3 8,1% | 2 7% | 32 84,9% |
| 27.11.62 sang | 74 | 7 9,4% | 13 17,5% | 54 73,1% |
| 30.11.62 .moelle | 25 | 2 8% | 3 12% | 20 80% |
| 8.01.63 sang | 12 | 1 8,3% | 1 8,3% | 10 10% |
| 28.05.63 sang | 12 | 1 8,3% | 0 | 11 91,7% |

## TABLEAU III

### NUMERATIONS FORMULES SANGUINES

| Dates | 20-II-62 | 27-II-62 | 30-II-62 | 8-I-63 | 28-5-63 |
|---|---|---|---|---|---|
| G R | 2.780.000 | 3.030.000 | 3.000.000 | 4.200.000 | 4.I25.000 |
| G B nombre total | 2.580 | 3.640 | 4.260 | 8.000 | 6.200 |
| poly N | 32% | 65% | 73% | 35% | 59% |
| E | I% | 4% | | | |
| B | | | | | |
| lympho | 46% | 24% | 2I% | 55% | 4I% |
| mono | I8% | 6% | 4% | 6% | |
| métamyelo neutro | I% | | I% | 2% | |
| myelo neutro | | I% | I% | I% | |
| Autres cellu hyper basop. | 2% | | | I% | |
| plaquettes | 30.000 | 79.000 | 90.000 | I85.000 | 2I6.000 |
| réticulocytes | I,3 % | 8,5% | II% | 5,I% | |
| erythroblastes | 2% | 3% | | | |

TABLEAU III bis

30-II-62 MYELOGRAMME

| | |
|---|---|
| I- Cellules réticulaires<br>II-Hémoblastes indifférenciés | 2% |
| III-Série | 33% |
| - myeloblastes I | |
| - promyelocytes2 | |
| - myelocytes 4 | |
| - metamyelo 4 | |
| - polynucléaires 22 | |
| IV- Série erythrocytaire | 52% |
| V- Série non myeloïde | 13% |
| - lymphocytes 9 | |
| - monocytes 3 | |
| - lymphoblastes 7 | |

25-6-63

100% Lymphoblastes.

TABLEAU IV

ANALYSE DES ANOMALIES DE 37 MITOSES(SANG 20/II/62)

| nº | lacunes nb | lacunes chrom | lacunes isoch | fractures chrom | fractures isoch | fragments acentriques | DI centriques | TRI centriques | anneaux | réarrangements chromosomiques | réarrangements caryotypiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | I8 | | | | | 7 | I | | | | |
| 2 | I9 | | | | | 2 | 2 | | | K2 | |
| 3 | 3I | | | | | 2 | | | I | | |
| 4 | 32 | | | | | 5 | 2 | | | | |
| 5 | 32 | | | | | 2 | I | | | | |
| 6 | 34 | | | | | | 3 | | | | |
| 7 | 34 | | | | | | I | | | | |
| 8 | 37 | | | | | 5 | 4 | | | K2 | |
| 9 | 38 | | | | | 4 | | | | K2 | |
| I0 | 39 | | | | | | 3 | | | | |
| II | 40 | | | | | I | | I | | | |
| I2 | 40 | | | | | 3 | 3 | | | | |
| I3 | 40 | | | | | 5 | 2 | | | | |
| I4 | 4I | | | | | I | 2 | | | K2 | |
| I5 | 4I | | | | | | I | | | | |
| I6 | 4I | | | | | 5 | 2 | | | K2 | |
| I7 | 4I | | | | | 2 | 2 | | | metacentrique taille sup (I) | |
| I8 | 4I | | | | | | 4 | | | | |
| I9 | 42 | | | | | 3 | 2 | | | | |
| 20 | 43 | (I) | | | | I | I | | | | |
| 2I | 44 | | | | | | I | | | | |

TABLEAU IV(SUITE)

| n° | nb | lacunes chrom | lacunes isoch | fractures chrom | fractures isoch | fragments acentriques | DI centriques | TRI centriques | anneaux | réarrangements chromosomiques | réarrangements caryotypiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22 | 44 | | | | | 3 | 2 | | | | |
| 23 | 45 | | | (4) | | | | | | | |
| 24 | 45 | | | | | I | | | | KI | manque2(I3-I5) |
| 25 | 45 | | | | | | | | | | hypo sans anomalie |
| 26 | 45 | | | | | | | | | K2 | |
| 27 | 45 | | | | | I | I | | | | |
| 28 | 45 | | (IO) | | | | | | | | |
| 29 | 45 | | | | | | I | | | | trisomie (22) |
| 30 | 45 | | | | | | | | | | hypo sans anomalie |
| 3I | 46 | | | | | | | | | | trisomie(4) manqueI(5) |
| 32 | 46 | | | | | IO | 4 | | | KI | |
| 33 | 46 | | | | | | | | | | normal |
| 34 | 46 | | | | | | | | | | normal |
| 35 | 46 | | | | | | | | | | normal |
| 36 | 56 | | | | | 4 | I | | | | |
| 37 | 80 | | | | | I4 | I | | | | |

(les chiffres entre parenthèse correspondent aux n° des paires chromosomiques)

TABLEAU V.

Analyse des anomalies de 74 mitoses (sang 27/11/1962).

| n° | nombre | lacunes chrom | lacunes isoch | fractures chrom | fractures isoch | fragments acentriques | Di centriques | tri | anneaux | réarrangements chromosomiques | réarrangements caryotypiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 27 | | | | | | 1 | | | $K_2$ | |
| 2 | 28 | | | | | 4 | | | | | |
| 3 | 30 | | | | | | 2 | | 2 | $K_1$ | |
| 4 | 32 | | | | | 2 | | | | $K_1$ | |
| 5 | 33 | | | | | 3 | 1 | | | | |
| 6 | 33 | | (3) | | | 3 | 1 | | | | |
| 7 | 34 | | (2) | | | 1 | | | | | |
| 8 | 34 | | | | | | | | | $K_1$ | |
| 9 | 35 | | | | | | | | | | |
| 10 | 35 | | (4) | (4)(5) | | | 1 | | | | |
| 11 | 36 | | | | | 4 | 1 | | | $K_2$ | |
| 12 | 37 | | | | | | | | | | hypo. sans anomalie |
| 13 | 38 | | | | | 3 | 3 | | | | |
| 14 | 38 | | | | | | 2 | | | | |
| 15 | 38 | | | | | 3 | | 3 | | | |
| 16 | 38 | | | | | 5 | | | | | |
| 17 | 38 | | | | | 4 | 4 | | | | |
| 18 | 39 | | | | | 7 | 1 | | | | |
| 19 | 39 | | | | | | | | | | hypo. sans anomalie |
| 20 | 40 | | | | | 1 | | | | $K_2$ | |
| 21 | 40 | | | | | 2 | 1 | | | $K_2$ | |
| 22 | 40 | | | | | | | | 1 | $K_2$ | |
| 23 | 41 | | (4) | (1)(13) | | | | | | | |
| 24 | 41 | | | | | | | | | | hypo. sans anomalie |
| 25 | 41 | | | | | 5 | 1 | | 1 | $K_1$ $K_2$ | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 26 | 41 | | | | | | | 2 | | | $K_1$ | | |
| 27 | 42 | | (X) | | | | 5 | 1 | | | $K_2$ | | |
| 28 | 42 | | | | | | 3 | 3 | | 1 | | | |
| 29 | 42 | | | | | | 2 | 1 | | | $K_2$ | | |
| 30 | 42 | | | | | | | | | | | | hypo. sans anomalie |
| 31 | 42 | | | | | | | | | | | | hypo. sans anomalie |
| 32 | 43 | | | | | | | | | | | | hypo. sans anomalie |
| 33 | 43 | | | | | | | | | | | | hypo. sans anomalie |
| 34 | 43 | (1) | | (4) | | | | | | | métacentri-ques aberrants | | trisomie (4)(1) |
| 35 | 43 | | | | | | 1 | | | | $K_1$ $K_2$ | | |
| 36 | 43 | | | | | | | | | | | | trisomie (4) |
| 37 | 43 | | | | | | 4 | | | | | | |
| 38 | 44 | | (4) | | | | | | | | | | |
| 39 | 44 | | | | | | | | | | | | hypo. sans anomalie |
| 40 | 44 | | | | | | | | | | | | hypo. sans anomalie |
| 41 | 44 | | | | | | | | | | | | hypo. sans anomalie |
| 42 | 44 | | (9) | (5) | | | 1 | | | | | | trisomie(21)(22) |
| 43 | 44 | | | | | | 1 | | | 1 | | | trisomie (18) |
| 44 | 44 | | | (10) | | | 1 | | | | (14) aber-rants | | manque 1(18)1(1 |
| 45 | 45 | | | | | | | | | | télocentri-ques surnumé-raires | | manque 1(17)2(1 |
| 46 | 45 | | | | | | | | | | | | hypo. sans anomalie |
| 47 | 45 | | (4) | (2) | | | 1 | | | 2 | $K_2$ | | tetrasomie (4) manque 1(8)1(2 |
| 48 | 45 | | | | | | | 1 | | | $K_2$ | | trisomie (17) |
| 49 | 45 | | | | | | 2 | | | | sub-métacen-tri. aberrant | | |
| 50 | 45 | | | | | | | | | | | | trisomie (16) |
| 51 | 45 | | | | | | | | | | | | hypo. sans anomalie |
| 52 | 45 | | | | | | | | | | | | hypo. sans anomalie |
| 53 | 45 | | | | | | 2 | 4 | | | 3 $K_2$ | | |
| 54 | 46 | | | | | | | | | | | | normal |
| 55 | 46 | | | | | | | | | | | | normal |
| 56 | 46 | | | | | | | | | | | | normal |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 58 | 46 | | | | | | | | | | | | | normal |
| 59 | 46 | | | | | | | | | | | | | normal |
| 60 | 46 | | | | | | | | | | | | | normal |
| 61 | 46 | | | | | | | | | | | 2 | $K_2$ | |
| 62 | 46 | | | | | | | | | | | | $K_1$ | manque 1(6-12) |
| 63 | 46 | | | | | | | | 1 | | | | $K_1$ | |
| 64 | 46 | | | | | | | | | | | | | trisomie(13)et(9)<br>manque 1(19) 1(7) |
| 65 | 46 | (6) | (6) | | | | 5 | | | | | | lgd métacentr.<br>lsubmeta aber. | trisomie (5) |
| 66 | 46 | | (3) | | | | | | | | | | | trisomie (4)<br>manque 1(6) |
| 67 | 46 | | | | | | | | | | | | $K_2$ | |
| 68 | 47 | | | | | | 7 | | 1 | | | | | |
| 69 | 47 | | | | | | | | | | | | | trisomie (10) |
| 70 | 47 | | | | | | 1 | | | | | 2 | $K_2$ | trisomie (12) |
| 71 | 50 | | (7) | (1) | | | | | 2 | | | | $K_2$ | trisomie (2)(3)<br>(8)(10)(12) |
| 72 | 52 | (13) | (12)<br>(17) | (9)(2) | | | | | 1 | | | 2 | | trisomie (17) |
| 73 | 80 | | | | | | 2 | | | | | | | |
| 74 | 81 | | | | | | | | 4 | | | 1 | | |

Les chiffres entre parenthèses correspondent aux paires chromosomiques.

## TABLEAU VI

## ANALYSE DES ANOMALIES DE 25 MITOSES (MOELLE 30/II/62)

| n° | nb | lacunes chrom. | lacunes isoch. | fractures chrom. | fractures isoch. | fragments acentriques | DI | TRI | anneaux | réarrangements chromosomiques | réarrangements caryotypiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 21 | | | | | 2 | | | | | |
| 2 | 25 | | | | | 3 | | | | | |
| 3 | 27 | | | | | 3 | | | | | |
| 4 | 28 | | | | | | | | | KI | |
| 5 | 29 | | | (4) | (I) | 8 | 2 | | | | trisomie(2)(4) |
| 6 | 30 | | | | (I5) | 4 | I | | | K2 | trisomie(I) (I7)(20) |
| 7 | 3I | | | | | 4 | | | | | |
| 8 | 32 | | | | | 4 | I | | | | |
| 9 | 34 | | | | | 6 | | | | | |
| I0 | 37 | | | | | I | 3 | | | | |
| II | 37 | | | | (7) | 3 | 4 | | | K2 | |
| I2 | 38 | | | | | | | | | | |
| I3 | 39 | | | | | | | | | | |
| I4 | 4I | | (5) | | | I | 2 | | | | |
| I5 | 4I | | | | | I0 | I | | | K2-2submetacentriques aberrant+petits que$) | trisomie(I7) |
| I6 | 43 | | | | | 3 | 2 | | | KI | trisomie(4) |
| I7 | 44 | | | | | 4 | | | | | |
| I8 | 44 | | | | | | I | | | | |
| I9 | 44 | | | | | | | | | | hypo sans anomalie |
| 20 | 44 | | | | | | | | | | hypo sans anomalie |
| 2I | 45 | | | | | | 2 | | | K2-submetacentrique+petit que$) | trisomie(I4) (I5) (5) |
| 22 | 45 | | | | | | | | | | hypo sans anomalie-manque(22) |
| 23 | 46 | | | | | | | | | | normal |
| 24 | 46 | | | | | | | | | | normal |
| 25 | 78 | | | | | | 5 | | | | tétrasomie(4)(6) 8-I0-I6-I7-I9-20 22-X trisomie(5-7-9-II-I2-I3-I8-2 |

(les chiffres entre parenthèse correspondent au n° des paires chromosomiques)

## TABLEAU VII

## ANALYSE DES ANOMALIES DE 12 MITOSES (SANG 8/I/63)

| n° | nb | lacunes chrom | lacunes isoch | fractures chrom | fractures isoch | fragments acentriques | DI acentriques | TRI acentriques | anneaux | réarrangements chromosomiques | réarrangements caryotypiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 40 | | | | | 7 | I | | I | | trisomie(20) |
| 2 | 4I | | (9) | | | 7 | 3 | | | | |
| 3 | 4I | | | | | I | | | | | |
| 4 | 42 | | | | | | I | | | | |
| 5 | 44 | | (2) | | | 5 | 2 | | | I(I7) aberrant | trisomie(2I)(22) |
| 6 | 45 | | | | | | | | | | hypo sans anomalie |
| 7 | 46 | | | | | | I | | I | K2 | trisomie(20) |
| 8 | 46 | | | | | | | | | | trisomie(8) manque(I) |
| 9 | 46 | | | | | | | | | | trisomie (8) manque(I) |
| IO | 46 | | | | | | | | | | normal |
| II | 84 | (6) | | (4) | | 6 | 4 | | | K2 | |
| I2 | 4I | | | | | 3 | 5 | | | | |

(les chiffres entre parenthèse correspondent au n° des paires chromosomiques)

TABLEAU VIII

ANALYSE DES ANOMALIES DE I2 MITOSES (SANG 28/5/66)

| n° | nbre | lacunes chrom | lacunes isoch | fractures chro | fractures isoch | fragments acentriques | DI centriques | TRI centriques | anneaux | réarrangements chromosomiques | réarrangements caryotypiques |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 39 | | (6) | | | 7 | I | | | | |
| 2 | 39 | | (I) | | | | 3 | | | K2 | |
| 3 | 42 | | | | | 5 | 3 | | | K2 | |
| 4 | 42 | | | | | 7 | 2 | | | | trisomie(IO)(I2) |
| 5 | 43 | | | | | | | | | | |
| 6 | 43 | | | | | 9 | 4 | | | K2 | trisomie(I9) tetrasomie(I5) |
| 7 | 44 | | | | | 2 | I | | | KI | |
| 8 | 44 | (I3) | | (3) | | | I | | | | |
| 9 | 45 | | | | | | | | | 2(6-I2) anormaux | |
| IO | 46 | | | | | | | | | I(6-I2) anormal | |
| II | 46 | | | | | | | | | | normal |
| I2 | 48 | | | | | | | | I | KI | |

(les chiffres entre parenthèse correspondent aux n° des paires chromosomiques)

TABLEAU IX

FREQUENCE DES ANOMALIES

| Dates | nb de cellules | jours après irradiation | fragments acentriques | lacunes chrom | lacunes isoch | fractures chrom | fractures isoch |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20/II/62 sang | 37 | 35 | 21 56,7% | 1 2,7% | 1 2,7% | 1 2,7% | 0 |
| 27/II/62 sang | 74 | 42 | 29 39,1% | 3 4% | 12 16,6% | 8 10,1% | 0 |
| 30/II/62 moelle | 25 | 45 | 15 60% | 1 4% | 1 4% | 1 4% | 3 12% |
| 8/I/63 sang | 12 | 84 | 6 50% | 1 8,3% | 2 16,6% | 1 8,3% | 0 |
| 28/5/63 sang | 12 | 224 | 5 41,7% | 1 8,3% | 2 16;6% | 1 8,3% | 0 |

| suite | DI centriques | TRI | anneaux | réarrangements chromosomiques K1 | K2 | autres | total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20/II/62 sang | 24 64,9% | 1 2,7% | 1 2,7% | 2 5,4% | 6 16,2% | 1 2,7% | 9 24,3% |
| 27/II/62 sang | 23 31% | 1 1,3% | 10 13,5% | 8 10,8% | 16 21,6% | 5 6,7% | 29 39,1% |
| 30/II/62 moelle | 11 44% | 0 | 0 | 2 8% | 4 16% | 2 8% | 8 32% |
| 8/I/63 sang | 7 58,2% | 0 | 2 16,6% | 0 | 2 16,6% | 1 8,3% | 3 25% |
| 28/5/63 sang | 7 58,2% | 0 | 0 | 2 16,6% | 3 25% | 2 16,6% | 7 58,2% |

Vu, le Président de Thèse :

Professeur Jean BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

# BIBLIOGRAPHIE


BELL (A.G.) BAKER (D.G.)

Irradiation induced chromosom aberrations in normal human leukocytes in culture.

Canad. J; Genet. Cytol. 4:340 (I962)

BENDER (M.A.)

Chromosome aberrations in irradiated human subjects

Annals of the New York Academy of Sciences II4, 249, 25I (I964)

BENDER (M.A.)

X ray induced chromosom aberrations in normal diploïd human tissu cultures

Science I26 :974 (I957)

BENDER (M.A.) GOOCH (P.C.)

Somatic chromosom aberrations in normal and irradiated human

Radiat. Rese. I4,45I (I96I)

BENDER ,(M.A ) GOOCH (P.C.)

Types and rates of X ray induced chromosom aberrations in human blood irradiated in vitro.

ProNatl. Acad. Sci. (U.S.)

48 : 522-532 (I962)

BENDER (M.A.) GOOCH (P.A.)

Chromatid type aberrations induced by X ray in human leucocyte cultures

Cytogenetics 2 : I07 (I963)

BENDER (M.A.) GOOCH (P.C.)

Persistent chromosome aberrations in irradiated subjects II-three and one half year investigation.

Radiat. Res. I8 (I963) : 389 396

BENDER (M.A.) GOOCH (P.C.)

Persistent chromosome aberrations in irradiated human subjects

Radiation research I6 , 44 53 (I962)

BLOOM (AD TIJO (J.H.)

In vivo effects of diagnostic X ray irradiation on buman chromosomes

Engl. J; Med. 270 :I34I (I964)

BOCK J.A.

Radiation induced chromosome aberration in human fetel cells grown in vitro

Acta Genet. med II:356 (I962)

BOYD. E, BUCHANAN W.W. , LENNOX ,B.

Damage to chromosomes by therapeutic doses of radioiodine

Laucet I , 977-978 ( I96I)

BUCKTON K.E. , PIKE M.C.

Chromosome investigation on lymphocytes from irradiated patients:

Effects of time in culture

Nature 202 : 7I4 (I964)

BUCKTON K.E. , JACOBS P.A. , COURT BROWN W.M. , DOLL R.

A study of the chromosomes damage persisting after X rays therapy

for ankylosing spondilitis.

Laucet 6 octobre I962 676-682

CARSTAIRS

Transformation of the small lymphocyte in culture

Laucet (I96I) II , 984

CARSTAIRS K.

The human small lymphocyte : its possible pluripotential quality

Laucet I 829 (I962)

CHU E.H.Y. , GILES N.H.

Qualitative and quantitative analysis of X rays induced human chro-

mosome aberrations in cultures of normal diploïd somatic cells

Genetics 44: 503 (I959)

CHU E.H.Y. , GILES N.H. , PASSANO K.

Types and frequencies of humen chromosome aberrations induced by

X rays

Proc. Natl. Acad. Sci. US 47 830-839 (I96I)

CHU. N.H. , PASSANO K.

Types and frequencies of human chromosome aberrations induced by X rays

Proc. Nat. Acad. Sci. 47 : 830 (I96I)

CONNEN P.E. , BELL A.G. , ASPIN N.,

Chromosomal aberration in an infant following the use of diagnostic X rays

Pediatrics , 3I N° I Part I 72,79 (I963)

COURT BROWN W.M. , BUCKTON K.E. , Mc LEAW A.S.

Quantitative studies of chromosome aberrations in man following acute and chronic exposure to X rays and gamma rays

Laucet I239-I24I (I965)

DOIDA Y. , SUGAHARA T. , HORIKAWA M.

Studies on some radiations induced chromosome aberrations in man

Rad Research 26 ,I 69-83 (I965)

ENGEL E. , FLEXNER J.M. , ENGEL D., MONTMOLLIN M.L., FRANK H.E.

Blood and skinchromosomal alterations of a clonal type in a leukemie man previously irradiated for a lungcarcinoma

Cytogenetics 3 : 228 ( I964)

EVANS H.J.

Chromosomes aberrations induced by ionizing radiations

Int. Rev. Cytol. I3 : 22I (I962)

GOODLIN R.C.

Preliminary report of chromosome studies during radiation therapy

An. J. Roentgenol. 87 555 (I962)

GROUCHY J.(de), LAMY M. , ROUBIN M.

Etude du caryotype humain à partir d'une culture de leucocytes

Ann. Pediat. 39 : I88 (I963)

GROUCHY J.(de), VALLEE G. , LAMY M.

Analyse chromosomique de cellules humaines sanguines et medullaires après irradiation in vitro.

C.R. Acad. Sciences 257:278 (I963)

GROUCHY J.(de) , VALLEE G. LAMY M.

Analyse chromosomique directe de 2 tumeurs malignes traitées

C.R. Acad. Sciences 256 :2046 (I963)

GROUPE D'ETUDE DE DENVER - AVRIL I960

Proposition d'un système standard de nomenclature des chromosomes mitotiques humains.

Ann. de Génét(Paris) 2, 35-38

HUNGERFORD D.A.,DONNELY A.J., NOWELL P.C., BECK S.

The chromosomes of a human phenotypic intersex

Am. J.Hum. Gen. II 2I5 (I959)

Mc INTYRE M.N., DOBYNS B.M.

Anomalies in chromosomes of the circulating leucocytes in man following large doses of radiative iodine

J. Clin. Endicrinol Metab. 22 , II7I-II8I (I962)

Mc KINNEY A.A., STOHLMANF. Jr F. BRECHER G.

The kinetics of cell proliferation in culture of human peripheral blood

Blood I9 : 349 (I962)

KONG-OO GOH

Smaller G chromosome in irradiated man

Laucet I:659 (I966)

KUMATORI T. ISERI T.

Chromosome aberrations of irradiated persons

Nat. Inst. RadiolSci Annal Report 27,(I962)

LINDGREN M. NORRYD C.

Chromosome aberrations in one of a pair of indentical twins after roentgen irradiation of the spine

Hereditas 48:688 (I962)

LORENZ E., UPHOFF D. , REID T.R. , SHELTON E.

Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. J.N. Cancer Inst. I2:I97 (I95I)

MATHE G. AMIEL J.L. NIEMETZ J.

Greffe de moelle osseuse après irradiation totale chez des souris leucémiques suivie de l'administration d'un produit antimitotique.

C.R. Acad. Sci. (PARIS) 254 3603 (I962)

MATHE G. BERNARD J.

Essai de traitement de la leucémie greffée I2I0 par irradiation X suivie de transfusion de cellules hematopoïetiques normales

Rev. Fran. d'Etud. clin. etbio. 4,442 (I959)

MATHE G.

P. 86 in 'cancer,, leucémieet radiobiologie

Ivol. Paris I962 Gauthier-Villars édit.

MOORE J.G. Van CAMPENHOUT J.L. BRANDKAMP W.W.
Effects of ionizing irradiation and chamotherapeutic agents on human chromosomes
Amer J. Obstr Gynec. 88 :985 (I964)

MOORE G.E. ISHIHARA T. KOEPF G.F. SANDBERG A.A.
The importance to radiologists of recent advances in cytology and cytogenetics
Am. J. Roentgenol. 89: 584-589 (I963)

MOORHEAD P.S. NOWELL P.C. , MELLMAN W.J. ,BATTIPS D.M. HUNGERFORD D.A.
Chromosome preparations of leukocytes cultured from peripheral blood
Exptl Cell Research 20:6I3-6I6 (I960)

MOURIQUAND C.,PATET J.,DARNAULT J.,GILLY C.,JALBERT,P. WOLFF Ch.
Chromosomes et radiations: études de I2 sujets professionnellement exposés et porteurs de radiodermites
Bull. Inf. Scient. et Techn. du Commis. à l'énergie atom. n°94 juin 65

NORMAN A.,OTTOMAN R.E.,SASAKI M. VEOMETT R.C.
The frequency of dicentrics in human leukocytes irradiated in vivo and in vitro.
Radiology 83,I08-II0 (I964)

NORMAN A. ,OTTOMAN R.E . VEOMETT R.C.
Radiation breakage of human chromosomes in vivo and in vitro
Radiology 79 :II5 (I962)

NORMAN A. SASAKI M.,OTTOMAN R.E. ,VEOMETT R.C.
Chromosomes aberrations in Radiation Workers
Rad. Research 23,282 -209 (I964)

NOWELL P.C.

Phytohemagglutinine: an initiator of mitosis in culture of normal human leukocytes

Cancer Res. 23:282 (I960)

OHNURI Y. AWA A. POMERAT C.M.

Chromosomal studies on irradiated leukocytes in vitro

Ann. N.Y. Acad. Sci. 95:882 (I96I)

PORTER (K.A.) COOPER E.H.

Recognition of transformed smallymphocytes by continued chromosomal and isotopic label

Laucet II,3I7-3I9 (I962)

PUCK T.T.

Action of radiation on mammalian cells III. Relationshipbetween reproductive death and induction of chromosome anomalies by X irradiation of euploid human cells in vitro

Proc. Nat. Acad. Sci. 44:772(I958)

READ J.

Radiation biology of vicia Faba in relation to the general problem.

Springfield JII THOMAS(I959)

RUFFIE J.,BIERME R.,SALLES MOURLAN A.M. P. COLOMBIES

Remaniements chromosomiques multiples observés au cours d'une hemopathie chez un sujet professionnellement soumis aux radiations ionisantes

Nouv. Rev. Fran. Hémat. 4:55I (I964)

SASAKI M. ,BTTOMAN R.E. ,NORMAN A.

Radiation induced chromosome aberrations in man

Radiology 8I:652-656 (I963)

SAX K.

Analysis of X ray induced chromosomal aberrations in tradescantia

Genetics 25 :4I (I940)

SCHMICKEL R. BLOOM A. CLAYTON C.

Chromosome abnormalities produced with diagnostic X ray irradiation

Radiat. Res. 22:232 (I964)

STEWART J.S.S. SANDERSON A.

Chromosomal aberration after diagnostic X irradiation

Lancet I :978 (I96I)

TOUGH J.M.,BUCKTON K.E.,BAIKIE A.G.,COURT BROWN

X ray induced chromosome damage in man

Lancet 2:849 (I960)

TOUGHJ.M. COURT BROWN W.M. BAIKIE A.G. BUCKTON K.E. HARNDEN D.G.

JACOBS P.A. WILLIAMS.J.A.

Chronic myeloïd leukaemia :cytogenetic studies before and after

splenic irradiation.

Lancet II,II5-I20 (I962)

VISFELD J.

Radiation induced chromosome aberrations(persisting aberrations

in long term cultures from human skin irradiated in vivo)

Acta radiologica 2:95-I08 (I964)

WAHRMAN J. ,SCHAAP T., ROBINSON E.

Manifold chromosome abnormalities in leukaemia

The Laucet(I962)I906-I9I0

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90